



TITLE:

# 生体計測工学と大自由度力学系のモデリング:如何にして生命現象に迫るか (統計的モデリングと予測理論のための統合的数理研究)

AUTHOR(S):

小谷, 潔

---

CITATION:

小谷, 潔. 生体計測工学と大自由度力学系のモデリング:如何にして生命現象に迫るか (統計的モデリングと予測理論のための統合的数理研究). 数理解析研究所講究録 2017, 2057: 29-33

ISSUE DATE:

2017-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/237189>

RIGHT:

# 生体計測工学と大自由度力学系のモデリング -如何にして生命現象に迫るか-

東京大学・先端科学技術研究センター 小谷 潔

Kiyoshi Kotani

Research center for advanced science and technology,  
The University of Tokyo

## 概要

生命現象は遺伝子—細胞—臓器—個体と様々なスケールにおいてスケール内外の相互作用を持つ大自由度系であることが知られています。近年の計測技術の進歩に伴い、生命現象に対して大規模な実験データが取得可能となつていますが、大規模データから本質的な情報を取り出すための数理的枠組みはまだ発展途上です。本発表では神経細胞集団モデルに対して行った大自由度/多階層力学系の縮約理論の例を示すとともに、今後の生命現象の解析においてどのように計測技術と数理解析を融合して必要な情報を読み解くべきかについて検討します。

## 1 緒言

脳神経系においては多数の神経細胞が相互作用することで情報処理を遂行している。ここで、個々の神経細胞は非線形な膜電位のダイナミクスを持っており、その結合系の微分方程式は大自由度力学系となるため、解析的な扱いは困難である。本稿ではそのような系の一例として抑制性の神経細胞の集団をとりあげる。抑制性の神経細胞の集団ではシナプス結合による相互作用を通じてガンマ波帯域(30 ~ 70Hz)のマクロなネットワーク振動が発生することが知られている [1]。本稿では大自由度力学系である抑制性の神経細胞集団の解析において、ガンマ波の発生するパラメータ条件を数理的に導出可能であることを示し、それを利用してガンマ波の発生に関する生理学的な条件について考察する。

## 2 手法

### 2.1 神経細胞集団の大自由度力学系としてのモデル化

抑制性の神経細胞集団からなるネットワーク結合系を考える。抑制性の神経細胞としては GABA 作動性の interneuron を考える。神経細胞の結合系のダイナミクスを記述するため、まず個々の神経細胞の膜電位のダイナミクスをモデル化する。 $i$  番目の神経細胞の膜電位  $V^{(i)}$  を 2 次の積分発火型モデルで記述することで以下のようなダイナミクスを得る [2]。

$$C \frac{dV^{(i)}(t)}{dt} = g_L \frac{(V^{(i)}(t) - V_R)(V^{(i)}(t) - V_T)}{V_T - V_R} - g_{syn}^{(i)}(t)(V^{(i)}(t) - V_{syn}) + I + \sigma \xi^{(i)}, \quad (1)$$

ここで、 $\xi$  は  $\langle \xi^{(i)}(t) \rangle = 0$ 、 $\langle \xi^{(i)}(t), \xi^{(j)}(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t-t')$  を満たすウィーナー過程、 $\sigma$  ( $\mu\text{A}\sqrt{\text{ms}}/\text{cm}^2$ ) はノイズの強度、 $C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  は神経細胞の膜容量、 $I$  ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) は神経細胞に定常的に印加される

電流、 $g_L = 0.1 \text{ mS/cm}^2$  はリークコンダクタンス、 $g_{syn}$  はシナプスコンダクタンスである。ニューロン発火の閾値電位は  $V_T = -55 \text{ mV}$ 、ニューロンの静止膜電位は  $V_R = -62 \text{ mV}$ 、シナプスの逆電位は  $V_{syn} = -70 \text{ mV}$  である。

次に、神経細胞の相互作用を司るシナプスのダイナミクスをモデル化する。個々の神経細胞は GABA 作動性の interneuron であり、先行研究を踏まえてシナプスコンダクタンス  $g_{syn}^{(i)}$  を以下のような 2 次遅れで記述する。

$$\tau_r \tau_d \frac{d^2 g_{syn}^{(i)}(t)}{dt^2} + (\tau_r + \tau_d) \frac{dg_{syn}^{(i)}(t)}{dt} + g_{syn}^{(i)}(t) = \bar{g}_{syn} \sum_k \delta(t - t^{(k)}), \quad (2)$$

ここで  $t^{(k)}$  は前シナプスニューロンの発火タイミングであり、 $\tau_r = 0.5 \text{ ms}$ 、 $\tau_d = 5 \text{ ms}$  はそれぞれ、シナプスの立ち上がり時間と立ち下がり時間である。 $\bar{g}_{syn}$  は最大シナプスコンダクタンスを決定するパラメータである。先行の実験研究においては GABA シナプスの最大コンダクタンスは約  $6.2 \text{ nS}$  と推定されていることを踏まえ、神経細胞の面積を  $2.9 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$  と設定したうえで、2 次遅れの最大コンダクタンスが実験結果と合致するように、 $\bar{g}_{syn} = 0.138 \text{ mS/cm}^2$  と設定した [3]。

ここで、シナプス結合に関して平均場近似を用いると、結合確率  $p_{syn}$  を用いてシナプスコンダクタンスのダイナミクスは以下のように記述される。

$$\tau_r \tau_d \frac{d^2 g_{syn}(t)}{dt^2} + (\tau_r + \tau_d) \frac{dg_{syn}(t)}{dt} + g_{syn}(t) = \bar{g}_{syn} p_{syn} \sum_{k=1}^N \delta(t - t^{(k)}). \quad (3)$$

ここで、新たな力学変数  $\theta$  を導入し、 $V$  と  $\theta$  の間の関係を以下のように設定する [2]。

$$V^{(i)} = \frac{V_R + V_T}{2} + \frac{V_T - V_R}{2} \tan \frac{\theta^{(i)}}{2}. \quad (4)$$

これにより式 (1) は以下のように記述される。

$$\begin{aligned} C \frac{d\theta^{(i)}}{dt} = & -g_L \cos \theta^{(i)} + \frac{2}{V_T - V_R} (1 + \cos \theta^{(i)}) (I + \sigma \xi^{(i)}) \\ & + g_{syn} \left[ \frac{2V_{syn} - V_R - V_T}{V_T - V_R} (1 + \cos \theta^{(i)}) - \sin \theta^{(i)} \right]. \end{aligned} \quad (5)$$

## 2.2 Fokker-Planck 方程式による神経細胞集団モデルの記述

ここで、神経細胞集団のダイナミクス (式 5 と式 3) を位相密度関数を導入することで、Fokker-Planck 方程式によって記述することを考える。式 5 と式 3 に対応する Fokker-Planck 方程式はそれぞれ以下のように導かれる。

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(\theta, t)}{\partial t} = & -\frac{\partial}{\partial \theta} \left\{ \frac{1}{C} \left[ -g_L \cos \theta + c_1 (1 + \cos \theta) \left( I - \frac{c_1 \sigma^2}{2C} \sin \theta \right) + g_{syn}(t) [c_2 (1 + \cos \theta) - \sin \theta] \right] P(\theta, t) \right\} \\ & + \frac{c_1^2 \sigma^2}{2C^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} [(1 + \cos \theta)^2 P(\theta, t)] \end{aligned} \quad (6)$$

$$\frac{d^2 g_{syn}}{dt^2} = c_4 \frac{dg_{syn}}{dt} + c_3 g_{syn} + c_5 A(t), \quad (7)$$

ここで  $c_1 = \frac{2}{V_T - V_R}$ 、 $c_2 = \frac{2V_{syn} - V_R - V_T}{V_T - V_R}$ 、 $c_3 = \frac{-1}{\tau_r \tau_d}$ 、 $c_4 = \frac{-(\tau_r + \tau_d)}{\tau_r \tau_d}$ 、 $c_5 = \frac{\bar{g}_{syn} n_{syn}}{\tau_r \tau_d}$ 、また集団内の神経細胞の個数  $N = 1000$  の時、シナプスの個数  $n_{syn} = p_{syn} \cdot N = 0.2 \cdot 1000 = 200$  である。 $A(t)$  は

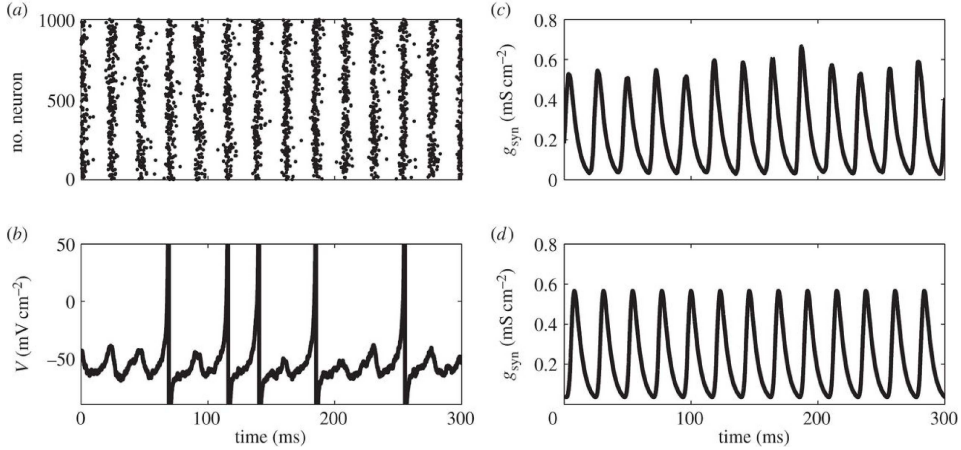


図1 (a) Modified theta model のシミュレーションによって生成した神経細胞集団の発火活動を示すラスタグラム (b) ある神経細胞の膜電位ダイナミクス。位相の時系列を式 (4) の変換を用いて電圧の時系列に戻したものを表記している。ここで、個々の神経細胞の発火周波数は集団から生まれているガンマ波の周波数に比べて低くなっている。(c) 神経集団モデルである式 5 と式 3 のシミュレーションから得たシナプスコンダクタンス  $g_{syn}$  の時系列 (d) Fokker-Planck 方程式である式 6 と式 7 のシミュレーションから得たシナプスコンダクタンス  $g_{syn}$  の時系列。ここで、(c) と (d) の時系列は概ね一致している。これらのシミュレーションは  $C = 1, g_L = 0.1, V_T = -55, V_R = -62, V_{syn} = -70, \tau_r = 0.5, \tau_d = 5, \bar{g}_{syn} = 0.138, I = 2, \sigma = 2, p_{syn} = 0.2$  の条件で行った。なお、図1は [2] から再利用した。

神経細胞集団の発火率であるが、発火率が Fokker-Planck 方程式の  $\theta = \pi$  における Flux で与えられることを踏まえると、 $A(t) = g_L P(\pi, t)/C$  で与えられる [4]。

### 3 結果と考察

#### 3.1 Modified theta model による神経細胞集団のダイナミクス

Modified theta model [式 (3) と式 (5)] の数値シミュレーション結果を図 1(a) と (c) に示した。図 1(b) には、集団の中から代表的に選んだ神経細胞の膜電位の時系列を示した。膜電位のダイナミクスは式 5 では位相で記述されるが、式 (4) の関係を用いて対応する膜電位の時系列を求めた。シミュレーションに用いたパラメータにおいては、マクロなネットワーク振動がガンマ波帯域で起こっていることが確認できる。また、そのマクロなネットワーク振動の中で、個々のニューロンの発火はスパースに起こっていることが図 1(b) から確認できる。また、図 1(c) と図 1(d) から、Fokker-Planck 方程式のダイナミクスが、変形前の神経細胞集団モデルのダイナミクスと一致していることも確認できる。

#### 3.2 Shunting inhibition のガンマ波発生への影響解析

前節で導出した Fokker-Planck 方程式を用いることで、マクロなネットワーク振動が発生するパラメータ領域を、分岐解析によって数値的に導出することが出来る。Fokker-Planck 方程式に変形する前のモデルでは、マクロなネットワーク振動の状態を判断することは、有限サイズ効果による揺れを考慮

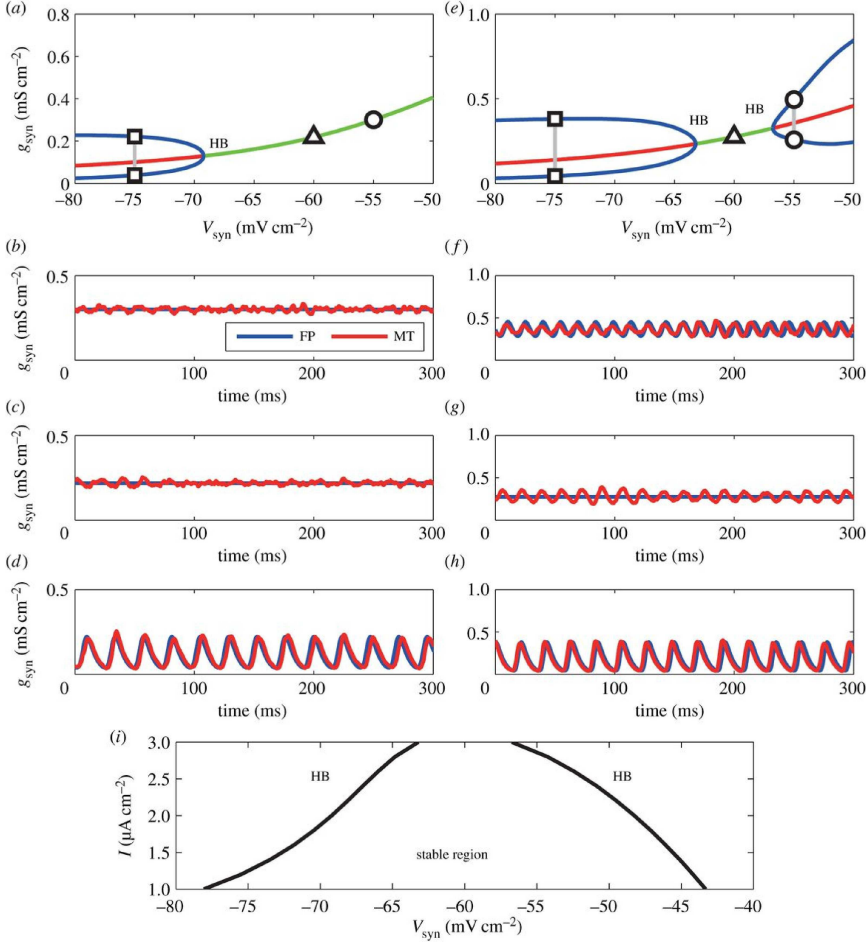


図2  $(p_{syn}, I) = (0.05, 2)$  における分岐図を (a) に、 $(p_{syn}, I) = (0.05, 3)$  における分岐図を (e) に示した。(a, e) 線は漸近安定平衡点を、赤は Hopf 分岐によって不安定化した平衡点を、青は Hopf 分岐由来の振動における振幅をそれぞれ示す。HB は Hopf 分岐点を示す。(b-d, f-h)  $g_{syn}$  の時系列をそれぞれ示す。FP は Fokker-Planck 方程式による数値計算結果を、MT はニューロンモデルにおける数値計算結果を表す。(b, f) において  $V_{syn} = -55 \text{ mV}$  であり、(c, g) において  $V_{syn} = -60 \text{ mV}$  であり、(d, h) において  $V_{syn} = -75 \text{ mV}$  である。また、(b-d) は (a) における、丸、三角、四角のパラメータに対応し、(f-h) は (e) における丸、三角、四角のパラメータに対応する。 $V_{syn}$ 、 $p_{syn}$ 、 $I$ 、以外のパラメータは図1と同じ値である。なお、図2は[2]から再利用した。

すると困難である。Fokker-Planck 方程式に変換することで、集団の極限的な振る舞いを数値的に明らかにすることを可能にしている。

GABA シナプスにおいては、しばしば  $V_R \leq V_{syn}$  となる程度にまでシナプス逆電位が上昇することが実験的に知られている。この現象は shunting inhibition と呼ばれ、ある先行研究においてはガンマ波をロバストにする効果があると主張されている [5]。本稿ではこの現象を数理モデル中で再現し、ガ

ンマ波の発生にどのような影響を与えるかについて解析を行った。具体的には、分岐解析によって  $V_{syn}$  の変化に応じて、ガンマ波の発生する条件がどう変化するかを調査した。 $V_{syn}$  を変化させた際の分岐図を図 2(a, e) に示した。図 2(b-d, f-h) には分岐図から代表的に選んだパラメータにおける  $g_{syn}$  の時系列を示した。図 2(i) には  $V_{syn}$  だけでなく  $I$  も分岐パラメータとした際の分岐図を示した。

分岐解析の結果、 $p_{syn} = 0.05$ ,  $I_0 = 2$  の時  $V_{syn} \simeq -69.0$  mV を超えるとガンマ波が消滅することが明らかとなった (図 2(a-d))。これは shunting inhibition が起こり  $V_{syn}$  が上昇することでガンマ波が消滅することを示しており、先行研究の shunting inhibition がガンマ波を安定させるという主張と相反するものとなった。さらに、 $I_0 = 3$  の際は  $V_{syn} \simeq -63.0$  mV と  $V_{syn} \simeq -56.5$  mV の限られた範囲に間のみガンマ波が消滅する領域があることが示され (図 2(e-h))、その間の領域においても、神経細胞集団のシミュレーションにおいては、有限サイズ効果によってガンマ波様の振動が起こることが示された。以上のことから、先行研究における主張とは異なり、shunting inhibition はガンマ波を消滅させる効果を持つ場合があるということが示唆された。

## 4 結論

本稿では大自由度力学系である抑制性の神経細胞集団のダイナミクスについて、等価なダイナミクスを持つ Fokker-Planck 方程式の分岐解析を通じて、ガンマ波の発生するパラメータ条件を数理的に導出可能であることを示した。その分岐解析結果を通じて、生理学的な条件がガンマ波の発生に寄与する条件を明らかにすることができた。

## 参考文献

- [1] Buzsáki, György, and Xiao-Jing Wang. "Mechanisms of gamma oscillations." *Annual review of neuroscience* 35 (2012): 203.
- [2] Kotani, Kiyoshi, et al. "Population dynamics of the modified theta model: macroscopic phase reduction and bifurcation analysis link microscopic neuronal interactions to macroscopic gamma oscillation." *Journal of The Royal Society Interface* 11.95 (2014): 20140058.
- [3] Brunel, Nicolas, and Xiao-Jing Wang. "What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance." *Journal of neurophysiology* 90.1 (2003): 415-430.
- [4] Kanamaru, Takashi, and Masatoshi Sekine. "Synchronized firings in the networks of class 1 excitable neurons with excitatory and inhibitory connections and their dependences on the forms of interactions." *Neural Computation* 17.6 (2005): 1315-1338.
- [5] Vida, Imre, Marlene Bartos, and Peter Jonas. "Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates." *Neuron* 49.1 (2006): 107-117.